

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011356742

WPI Acc No: 97-334649/199731

XRAM Acc No: C97-107549

New 17-a-cyano-methyl-estra-4,9-diene compounds having gestagen activity - useful as hormone replacement therapy, contraceptives, and for treating e.g. endometriosis, pre-menstrual tension and tumours

Patent Assignee: JENAPHARM GMBH (JENP); JENAPHARM GMBH & CO KG (JENP)
Inventor: GEBUEHR R; HENKEL H; HUEBLER D; KAUFMANN G; MUELLER G; OETTEL M;
SCHWARZ S; TEICHMUELLER G; UNDEUTSCH B

Number of Countries: 024 Number of Patents: 011

Patent Family:

Patent No.	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 780397	A2	19970625	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199731 B
DE 19548449	A1	19970626	DE 1048449	A	19951222	C07J-041/00	199731
DE 19548450	A1	19970626	DE 1048450	A	19951222	C07J-041/00	199731
JP 9183793	A	19970715	JP 96341227	A	19961220	C07J-041/00	199738
CA 2193610	A	19970623	CA 2193610	A	19961220	C07J-041/00	199743
EP 780397	A3	19970723	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199743
EP 780397	B1	19980610	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199827
DE 59600274	G	19980716	DE 500274	A	19961218	C07J-041/00	199834
			EP 96120293	A	19961218		
ES 2120267	T3	19981016	EP 96120293	A	19961218	C07J-041/00	199849
JP 2834721	B2	19981214	JP 96341227	A	19961220	C07J-041/00	199904
US 5866559	A	19990202	US 96771805	A	19961220	A61K-031/57	199912

Priority Applications (No Type Date): DE 1048450 A 19951222; DE 1048449 A 19951222

Cited Patents: No-SR.Pub; 3.Jnl.Ref; CN 1097763; DE 1966921; DE 2718872; US 3337537; US 3904611; US 3907844; US 3961053

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
EP 780397	A2	G	20			
				Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE		
DE 19548449	A1		9			
JP 9183793	A		14			
EP 780397	B1	G				
				Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT SE SI		
DE 59600274	G			Based on	EP 780397	
ES 2120267	T3			Based on	EP 780397	
JP 2834721	B2		14	Previous Publ.	JP 9183793	

Abstract (Basic): EP 780397 A
3-(Oxo or imino)-17 alpha -cyanomethylestra-4,9-diene 17 beta ethers and esters (I) are new: R1 = Me or Et; R2 = 1-10C alkyl, 1-10C acyl or trialkylsilyl; R3 = O or NOR; R = H; 1-10C acyl, 1-10C alkyl, sulphamoyl, or alkyl- or trialkylsilyl.

USE- (I) are gestagens devoid of androgenic and anabolic activity, but with significant partial antiandrogenic activity. They are useful in human and veterinary medicine for hormone replacement therapy and for the treatment of endocrinopathies, gynaecological disorders, endometriosis, premenstrual tension and gestagen-dependent tumours. (I) can also be used as female contraceptives alone or in combination with oestrogens.

ADVANTAGE - (I) do not have undesired side effects even when used in higher doses than prior art 17 alpha -ethynyl-17 beta -hydroxy steroids. (I) are more potent than 17 alpha -cyanomethyl-17 beta -hydroxy-estra-4,9-dien-3-one (dienogest) known from DE 2718872.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; CYANO; METHYL; OESTRA; DIENE; COMPOUND; GESTAGEN; ACTIVE; USEFUL; HORMONE; REPLACE; THERAPEUTIC; CONTRACEPTIVE; TREAT; PRE; MENSTRUAL; TENSION; TUMOUR

Derwent Class: B01

International Patent Class (Main): A61K-031/57; C07J-041/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/56; A61K-031/565;
C07J-007/00; C07J-075/00

File Segment: CPI

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 許出願公開番号

特開平9-183793

(43)公開日 平成9年(1997)7月15日

(51) Int.Cl.
C 07 J 41/00
A 61 K 31/565
C 07 J 75/00

識別記号 ACV
ADU
AED

F I
C 07 J 41/00
A 61 K 31/565

技術表示箇所
ACV
ADU
AED

C 07 J 75/00

審査請求 有 請求項の数11 OL (全14頁)

(21)出願番号 特願平8-341227
(22)出願日 平成8年(1996)12月20日
(31)優先権主張番号 19548449 : 5-43
(32)優先日 1995年12月22日
(33)優先権主張国 ドイツ (DE)
(31)優先権主張番号 19548450 : 9
(32)優先日 1995年12月22日
(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(71)出願人 596099505
イエナファルム ゲーエムベーハー
ドイツ国 D-07745 イエナ オットー
ショットーシュトラーセ 15
(72)発明者 ゲルハルト タイヒミュラー
ドイツ国 07743 イエナ ライブツィガ
ー シュトラーセ 86
(72)発明者 ゲルト ミュラー
ドイツ国 07745 イエナ マグダルスタ
イク 132
(74)代理人 弁理士 渡辺 望穂 (外1名)

最終頁に続く

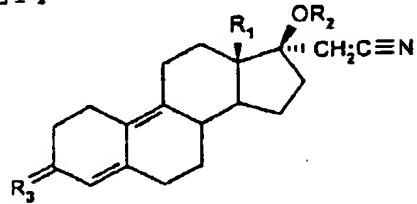
(54)【発明の名称】 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、その製造方法および該化合物を含有する医薬品

(57)【要約】

【課題】その製出および生体的作用が未だかつて記載されたことがない新規の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の提供。

【解決手段】一般式 I

【化1】



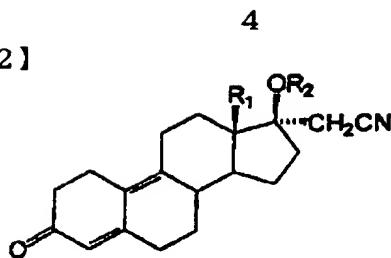
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体。

〔式中、R₁は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂は1~10個の炭素原子を有するアルキル基、1~10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃は酸素原子を有するアルキル基、1~10個の炭素原子を有するアシル基、1~10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル(またはトリアルキルシリル基を表わす)で示される〕

3

-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 17 α -シアノメチル-3-プロピオニルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-ベンゾイルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、
 17 α -シアノメチル-3-(N-フェニル)-カルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 17 α -シアノメチル-3-(メトキシカルボニルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-ベンゾエート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、
 3-第三ブトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-パレレート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-デカノエト、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-メチルカーボネート、
 3-シアノエトキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-フェニルカルバメート、
 17 α -シアノメチル-3-(N,N-ジエチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-アセテート、
 または、
 17 α -シアノメチル-3-(N-アセチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イル-パレリアノートである、請求項1記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体。
 【請求項3】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式I

【化2】



II

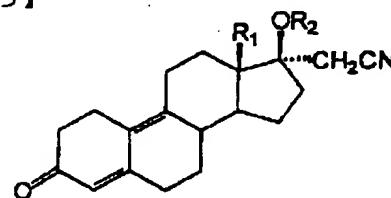
〔式中、

R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物を酸無水物または酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項4】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式II

【化3】



II

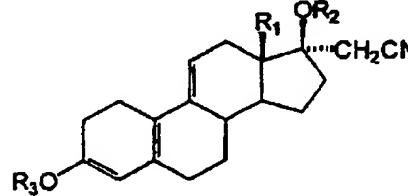
〔式中、

R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わす]で示される化合物をアルケノイル-アシル誘導体を用いてエステル化し、一般式II

I

【化4】



III

〔式中、

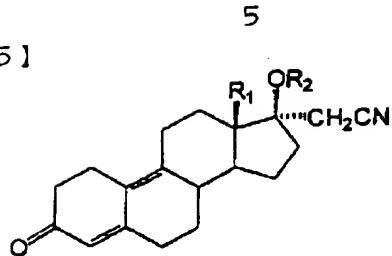
R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂、R₃ は1~10個の炭素原子を有するアシル基を表わす]で示される化合物に変え、さらに水性有機溶剤中で触媒を添加しながらエノールエステル分解を行なうことを特徴とする、請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項5】請求項1または2に記載の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式II

50

【化5】

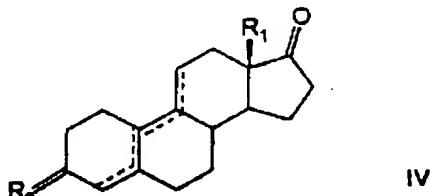


〔式中、

R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わす]で示される化合物をアルキル-またはアリールイソシアネートを用いてアミンの存在下に高められた反応温度でエステル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項6】請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式IV

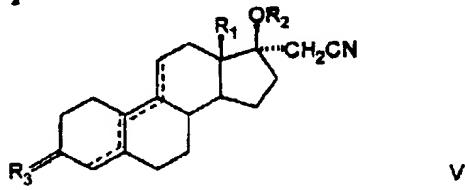
【化6】



〔式中、

R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 はオキシイミノ-、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または 2, 2-ジメチル-1, 3-プロビレンジオキシ基を表わす]で示される化合物を一般式V

【化7】



〔式中、

R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子、リチウム原子を表わし、 R_3 はオキシイミノ-、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または 2, 2-ジメチル-1, 3-プロビレンジオキシ基を表わす]で示される化合物に変換し、酸加水分解によってケタール分解/オキシイミノ分解を行ない、酸無水物、もしくは酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエスアル化するか、または、アルケノイル-アシル誘導体を用いてエステル化し、一般式V〔式中、

10

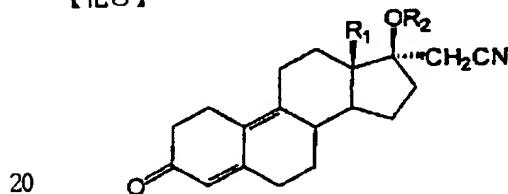
R_1 が 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基であり、 R_2 が 1~10 個の炭素原子を有するアシル基であり、かつ R_3 が 1~10 個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ-、エチレンジオキシ-、または 2, 2-ジメチル-1, 3-プロビレンジオキシ基である]で表される化合物にし、水性有機溶剤中で触媒を添加しながらケタール分解/アシルオキシイミノ分解を行なうことを特徴とする。

請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項7】請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、

請求項3に記載の一般式II

【化8】



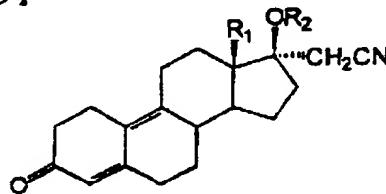
〔式中、

R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わす]で示される化合物を不飽和エーテルを用いて不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項8】請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、

請求項3に記載の一般式II

【化9】



40

〔式中、

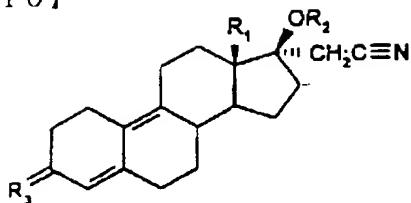
R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は水素原子を表わす]で示される化合物をトリアルキルシリルハロゲン化物を用いてアミンの存在下に不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする、請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項9】請求項1または2に記載の 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法

50

7

において、一般式 I
【化10】



〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、

R₃ は酸素原子を表わす]で示される化合物をヒドロキシルアンモニウムクロリドと、アミン中で、または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がヒドロキシイミノ基であるようなヒドロキシイミノステロイド誘導体を分離し、

および／または該一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中または不活性溶剤中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアシルオキシイミノ／またはスルファモイルオキシイミノ基であるアシルオキシイミノ誘導体またはスルファモイルオキシイミノ誘導体を分離するか、

またはヒドロキシイミノ生成物をアルキル／アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシイミノ／アリールカルバモイルオキシカルボニルオキシイミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるアルキルカルバモイルオキシイミノ／アリールカルバモイルオキシカルボニルオキシイミノ誘導体を分離するか、

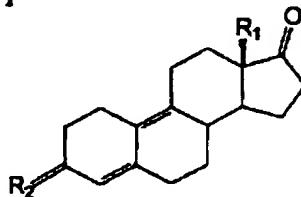
またはヒドロキシイミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルヨキシイミノ／またはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハログエン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシイミ

10

ノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

【請求項10】請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する方法において、一般式 VI

【化11】



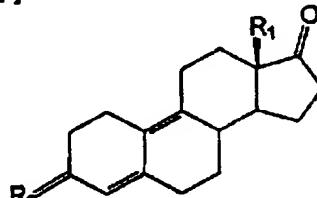
VI

〔式中、

R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ はヒドロキシイミノ基を表わす]で示される化合物をリチウムアセトニトリルと反応させるか、または、トリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、さらに引続きアルカリ金属シアン化物で処理し、一般式 I

【化12】



30

〔式中、
R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R₂ は水素原子を表わし、

R₃ は酸素原子の代わりにヒドロキシイミノ基を表わす]で示される化合物に変え、この一般式 I の化合物を酸誘導体と、アミン中で、または不活性誘導体中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアシル基であり、かつR₃ がアシルオキシイミノ基であるようなアシル誘導体を分離するか、

またはヒドロキシイミノ生成物をアルキル／もしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイル／アリールカルバモイル基、またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシイミノ／アリールカルバモイルオキシカルボニル基、またはアルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるアルキルカルバモイル／アリールカルバモイルまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物

50

を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキル基またはトリアルキルシリル基であり、かつR₃ がアルコキシイミノーまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することを特徴とする、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

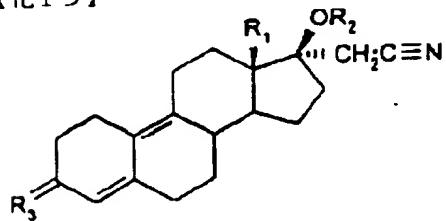
【請求項1】少なくとも、請求項1または2に記載の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

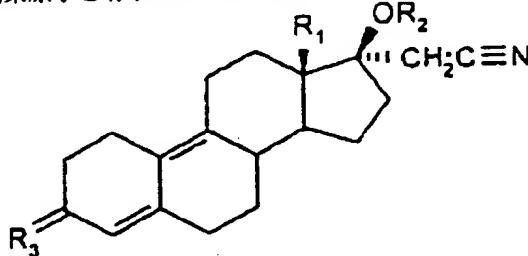
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般式I

【化13】



〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基*



〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル基またはトリアルキルシリル基を表わす〕で示される17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、および該化合物の製造方法を提供する。

【0005】本発明による好ましい化合物は、例えば次のものである：17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-アセテート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-アセチルピオトート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-カルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ジメチルカルカルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-フェニルカルカルバメート、17

*を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、1～10個の炭素原子を有するアシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子またはR-O-N-基を表わし、この場合Rは、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアシル基、1～10個の炭素原子を有するアルキル基、スルファモイル基、アルキル基またはトリアルキルシリル基を表わす]で示される新規の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体に関する。

【0002】

【從来の技術】専門文献および特許公報（ドイツ連邦共和国特許第2718872号明細書）の記載から、17α-シアノメチル-17β-ヒドロキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン（ジエノゲスト（DIENOGEST））は、公知である。本発明による化合物は、新規であり、その製造および生体的作用は、未だかつて記載されたことがなかった。

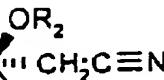
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新規の17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体、および、その製造方法を提供しようとする。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、一般式I

【化14】



※-ジエン-3-オーン-17β-イル-イソブチレート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-バレレート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-イソバレレート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-デカノエート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-シクロヘキサノエート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ベンゾエート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-メチルカーボネート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-エチルカルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-ジメチルカルカルバメート、17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オーン-17β-イル-フェニルカルカルバメート、17

11

α -シアノメチル- 17β -トリメチルシリルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -トリエチルシリルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -ジメチル-第三ブチルシリルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -エトキシエトキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル- 17β -テトラヒドロピラニルオキシエストラ-4, 9-ジエン-3-オン、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-プロピオネート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ブチレート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-バレレート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-シクロペンタノエート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-エチルカルバメート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ジメチルカルバメート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、 17α -シアノメチル-3-ヒドロキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フエニルカルバメート、 17α -シアノメチル-3-アセトキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、 17α -シアノメチル-3-アセトキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、 17α -シアノメチル-3-プロピオニルオキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 3 -ベンゾイルオキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 3 -ベンゾイルオキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、 17α -シアノメチル-3-（N-フェニル）カルバモイルオキシミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 17α -シアノメチル-3-（メトキシカルボニル）イミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 3 -第三ブトキシミノ- 17α

12

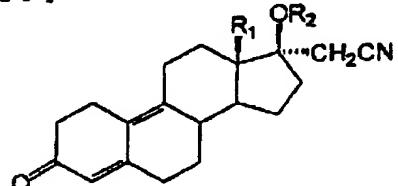
-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 3 -第三ブトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-ベンゾエート、 3 -第三ブトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フェニルカルバメート、 3 -第三ブトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、 3 -シアノエトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 3 -シアノエトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-イル-アセテート、 3 -シアノエトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-イル-バレレート、 3 -シアノエトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-イル-デカノエート、 3 -シアノエトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-メチルカーボネート、 3 -シアノエトキシミノ- 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-フェニルカルバメート、 17α -シアノメチル-3-(N,N-ジエチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-アセテート、 17α -シアノメチル-3-(N-アセチルスルファモイルオキシ)-イミノエストラ-4, 9-ジエン- 17β -イル-バレリエート。

【0006】さらに本発明は、以下のような新規 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を製造する各種方法を提供する。;

①一般式 I I

【化15】

30



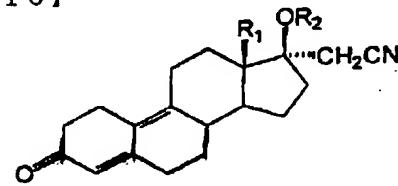
II

〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物を酸無水物または酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化することを特徴とする製造方法。

【0007】②一般式 I I

【化16】

40



II

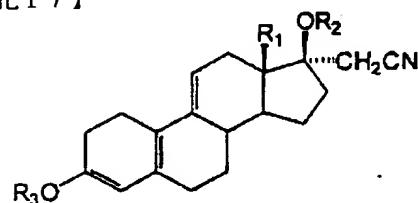
〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わす〕で示される化合物

50

13

をアルケノイルーアシル誘導体を用いてエステル化し、
一般式 I I I

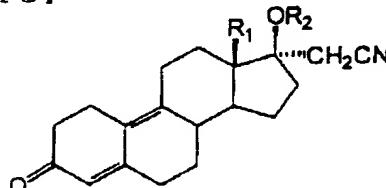
【化17】



〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂、R₃ は 1~10 個の炭素原子を有するアシル基を表わす〕で示される化合物に見え、さらに水性有機溶剤中で触媒を添加しながらエノールエステル分解を行なうことを特徴とする製造方法。

【0008】④一般式 I I

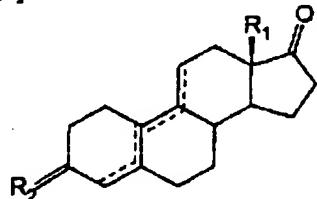
【化18】



〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は 水素原子を表わす〕で示される化合物をアルキルーまたはアリールイソシアネートを用いてアミンの存在下に高められた反応温度でエステル化することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体の製造方法。

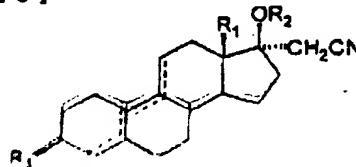
【0009】④一般式 I V

【化19】



〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は オキシイミノー、ジメトキシー、エチレンジオキシー、または 2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物を一般式 V

【化20】



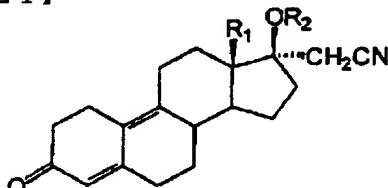
〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基

(8) 14

を表わし、R₂ は 水素原子、リチウム原子を表わし、R₃ は オキシイミノー、ジメトキシー、エチレンジオキシー、または 2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物に変換し、酸加水分解によってケタール分解／オキシイミノ分解を行ない、酸無水物、もしくは酸ハロゲン化物を用いてアミンの存在下に触媒を添加しながらエステル化するか、または、アルケノイルーアシル誘導体を用いてエステル化し、一般式 V [式中、R₁ が 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ が 1~10 個の炭素原子を有するアシル基であり、かつ R₃ が 1~10 個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシ基、エチレンジオキシ基、または 2, 2-ジメチル-1, 3-プロピレンジオキシ基である] で示される化合物にし、水性有機溶剤中で触媒を添加しながらケタール分解／アシルオキシイミノ分解を行なうことを特徴とする製造方法。

【0010】④一般式 I I

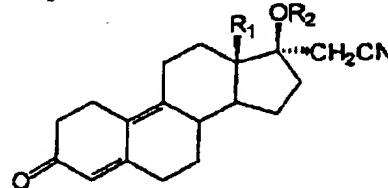
【化21】



〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は 水素原子を表わす〕で示される化合物を不飽和エーテルを用いて不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする製造方法。

【0011】④一般式 I I

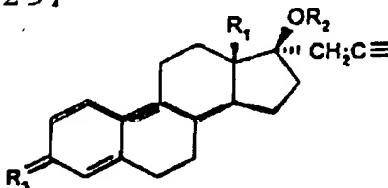
30 【化22】



〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は 水素原子を表わす〕で示される化合物をトリアルキルシリルハロゲン化物を用いてアミンの存在下に不活性有機溶剤中で触媒を添加しながらエーテル化することを特徴とする製造方法。

【0012】④一般式 I

【化23】



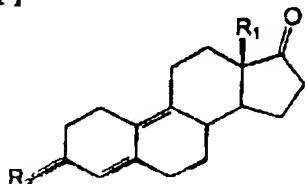
〔式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基

15

を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、R₃ は酸素原子を表わす]で示される化合物をヒドロキシルアンモニウムクロリドと、アミン中で、または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がヒドロキシミノ基であるようなヒドロキシミノステロイド誘導体を分離し、および/または該一般式Iの化合物を酸誘導体と、アミン中または不活性溶剤中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアシリルオキシミノーまたはスルファモイルオキシミノ基であるアシリルオキシミノ誘導体またはスルファモイルオキシミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物をアルキルー、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシカルボニルオキシミノーまたはアルキルオキシカルボニルオキシミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルコキシミノーまたはトリアルキルシリルオキシミノ基であるアルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換することを特徴とする製造方法。

【0013】⑧一般式VI

【化24】



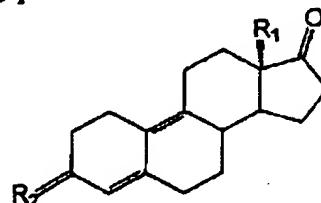
VI

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はヒドロキシミノ基を表わす〕で示さ

16

れる化合物をリチウムアセトニトリルと反応させるか、または、トリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、さらに引続きアルカリ金属シアン化物で処理し、一般式I

【化25】



10

20

30

40

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子を表わし、R₃ は酸素原子の代わりにヒドロキシミノ基を表わす〕で示される化合物に変え、この一般式Iの化合物を酸誘導体と、アミン中で、または不活性誘導体中でアミンを添加しながら反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアシリル基であり、かつR₃ がアシリルオキシミノ基であるアシリルオキシミノ誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物をアルキルー、アリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイル基、またはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシミノー、アリールカルバモイルオキシミノ基、またはアルキルオキシカルボニルオキシミノ基であるアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイルーまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒドロキシミノ生成物を、アルケンまたは不飽和エーテルを用いて不活性の有機溶剤中で触媒を添加しながら、R₁ が1～2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ が1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルコキシミノーまたはトリアルキルシリルオキシミノ基であるアルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換するか、あるいはトリアルキルシリルハロゲン化物を用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら該アルキルオキシミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシミノ誘導体に変換することを特徴とする製造方法。

【0014】更に、本発明の対象は、少なくとも一般式Iの17α-シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を作用物質として含有する医薬品であり、この場合この医薬品は、場合によっては適当な助剤および担持剤を含有する。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明による化合物は、常用のゲスターーゲンと比較して望ましくない副作用をもたないゲスターーゲン作用プロフィールを有している。この化合物は、アンドロゲン/同化強留作用のない比較的に強いゲ

50

17

スターーゲン作用を有しているが、しかし、そのために意外なことに重大な抗アンドロゲン部分的作用を有している。また、常用の 17α -エチニルヒドロキシステロイドと比較した際に高められた投与量の場合でも望ましい副作用を殆ど惹起しない本発明による化合物の頗るくない副作用は、特に好ましい。

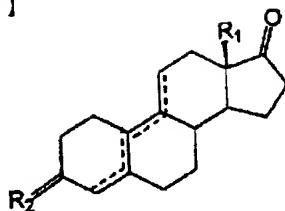
【0016】薬理試験により、前記の新規 17α -シアノメチル-19-ノルゲスターーゲンは、作用プロファイルにおいて従来の 17α -エチニル-19-ノルゲー

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
187

19

つの変法は、一般式 I V

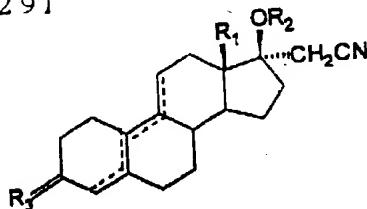
〔化28〕



IV

[式中、R₁ は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は オキシイミノー、ジメトキシ、エチレンジオキシー、または 2, 2-ジメチル-1, 3-アロビレンジオキシ基を表わす] で示される化合物をそれ自体公知の方法でリチウムアセトニトリルとの反応によって一般式 V の化合物に変換するか、または一般式 IV の化合物をトリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、17, 17'-スピロエボキシドに変え、次いでこれの 17, 17'-スピロエボキシドをアルカリ金属シアノ化物との反応によって一般式 V

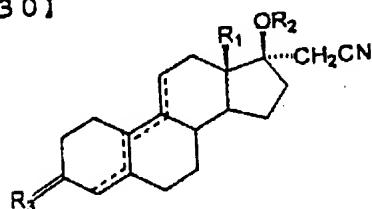
〔化29〕



1

[式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は水素原子、リチウム原子を表わし、R₃ はオキシイミノー、ジメトキシ、エチレンジオキシ、2, 2-ジメチル-1, -3-プロビレンジオキシ基を表わす]で示される化合物に変換し、この化合物をエフタル化によって式V

(化30)



v

〔式中、R₁ は1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ は1～10個の炭素原子を有するアシル基を表わし、R₃ は1～10個の炭素原子を有するアシルオキシイミノ基、ジメトキシー、エチレンジオキシ一、または2, 2-ジメチル-1, 3-アロビレンジオキシ基を表わす〕で示される化合物に変換し、次いでケタール分解／オキシイミノ分解により、水性有機溶剤中、例えば酢酸、メタノール、アセトン中で触媒、例えば硫酸、硫酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、ヒルビン酸を添加しながら、場合によっては高められた温度の使用下に本発明による化合物に変換することにある。

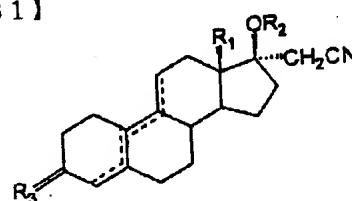
(0022) 一般式 I I の化合物からの新規物質の上

1

テル誘導体の製出は、不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロピランとの反応によって不活性有機溶剤中で触媒、例えばビリジニウム- ρ -トルエンスルホネートの存在下に行なわれる。一般式 I I の化合物からの新規物質のトリアルキルシリルエーテル誘導体の製出は、トリアルキルシリルハロゲン化物との反応によって不活性有機溶剤中で、例えばビリジンまたはトリエチルアミンのようなアミンの存在下に行なわれる。好ましくは、反応の実施において例えばジメチルアミノビリジンのような触媒が添加される。

100231更に、一般式

〔化31〕



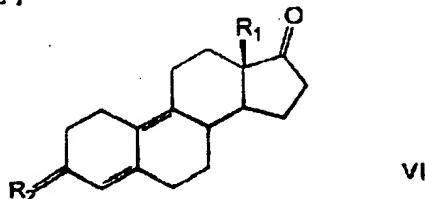
〔式中、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基を表わし、 R_3 は酸素原子を表わす〕で示される化合物は、それ自体公知の方法でヒドロキシルアンモニウムクロリドと、アミン中または不活性溶剤中で酸結合剤を添加しながら反応され、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がヒドロキシイミノ基であるようなヒドロキシイミノステロイド誘導体が分離され、および／または前記一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法で酸誘導体、例えばカルボン酸無水物、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸塩化物、スルファモイルハロゲン化物、スルファモイル塩化物と、アミン中、またはアミンを添加しながら不活性溶剤中で反応され、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアシルオキシイミノーまたはスルファモイルオキシイミノ基であるようなアシルオキシイミノ誘導体またはスルファモイルオキシイミノ誘導体が分離されるか、またはヒドロキシイミノ生成物は、それ自体公知の方法でアルキマー、アリールイソシアネート、またはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤でアミンの存在下に反応され、 R_1 は 1~2 個の炭素原子を有するアルキル基で、 R_2 は 1~10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、またはトリアルキルシリル基で、かつ R_3 がアルキルカルバモイルオキシイミノー、アリールカルバモイルオキシイミノ基、またはカルキルオキシカルボニルオキシイミノ基であるようなカルキルカルバモイルオキシイミノー、アリールカルバモイルオキシイミノーまたはカルキルオキシカルボニル

21

キシイミノ誘導体が分離されるか、またはヒドロキシイミノ生成物がそれ自体公知の方法でアルケン、例えばイソブチレン、または不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロビランを用いて不活性の有機溶剤中で触媒、例えばピリジニウム- α -トルエンースルホネートを添加しながら、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基で、R₂ は1~10個の炭素原子を有するアルキル基、アシリル基、またはトリアルキルシリル基で、かつR₃ がアルコキシイミノーまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換されるか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物、例えばトリエチルシリルプロミドを用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら前記のアルキルオキシイミノ誘導体またはトリアルキルシリルオキシイミノ誘導体に変換される。

【0024】更に、一般式Iの化合物を製造するための1つの変法は、一般式VI

【化32】



〔式中、R₁ は1~2個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、R₂ はヒドロキシイミノ基を表わす〕で示される化合物をそれ自体公知の方法でリチウムアセトニトリルと反応させるか、またはトリメチルスルホニウムヨージドと反応させ、引き続きアルカリ金属シアノ化物で処理することにより、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ が水素原子であり、かつR₃ が酸素原子の代わりにヒドロキシイミノ基である一般式Iの化合物に変換し、この一般式Iの化合物をそれ自体公知の方法で酸誘導体、例えばカルボン酸無水物またはカルボン酸ハロゲン化物と、アミン中、またはアミンを添加しながら不活性誘導体中で反応させ、R₁ が前記の意味を有し、R₂ がアシリル基であり、かつR₃ がアシリルオキシイミノ基であるようなアシリル誘導体を分離するか、またはヒドロキシイミノ生成物をそれ自体公知の方法でアルキル-もしくはアリールイソシアネートまたはアルキルクロロホルメートと、不活性有機溶剤中でアミンの存在下に反応させ、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイルーまたはアルキルオキシカルボニル基であり、かつR₃ がアルキルカルバモイルオキシイミノー、アリールカルバモイルオキシイミノ基またはアルキルカルバモイルー、アリールカルバモイルーまたはアルキルオキシカルボニル誘導体を分離するか、またはヒ

22

ドロキシイミノ生成物をそれ自体公知の方法でアルケン、例えばイソブチレンまたは不飽和エーテル、例えばビニルエーテル、ジヒドロビランを用いて不活性の有機溶剤中で触媒、例えばピリジニウム- α -トルエンースルホネートを添加しながら、R₁ が1~2個の炭素原子を有するアルキル基であり、R₂ がアルキル-またはトリアルキルシリル基であり、かつR₃ がアルコキシイミノーまたはトリアルキルシリルオキシイミノ基であるようなアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換するか、またはトリアルキルシリルハロゲン化物、例えばトリエチルシリルプロミドを用いて不活性の有機溶剤中でアミンを添加しながら前記のアルキル誘導体またはトリアルキルシリル誘導体に変換することにある。

【0025】請求項1または2に記載の少なくとも1つの17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン誘導体を含有する医薬品は、場合によっては製薬学的に相容性の助剤および担持剤を包含する。一般式Iの本発明による化合物の製造は、次の実施例によって詳説されるが、これによって限定されるものではない。

20 【0026】

【実施例】

実施例1

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
ピリジン25mL中の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート5.0g
にヒドロキシルアンモニウム塩酸塩2.5gを添加した。35℃で1時間の反応時間後、この反応混合物を攪拌しながら氷水1リットルに入れ、沈殿生成物を吸引沪過し、水で洗浄し、かつ乾燥させた。粗製生成物をメタノールから再結晶させ、次いでCH₂Cl₂ 中でシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、かつ再びメタノールから結晶させた。

収量: 2.3g

【0027】実施例2

17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イループロピオネート
ピリジン17.5mL中の17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イループロピオネート
3.5gにヒドロキシルアンモニウム塩酸塩875mgを添加した。完全な反応は、35℃で2.5時間の反応時間後に達成された。反応混合物を攪拌しながら氷水750mL中で沈殿させ、吸引沪過し、かつ洗浄した。粗製生成物を塩化メチレン/メタノール中で結晶させ、結晶物を吸引沪過し、メタノールで洗浄し、かつ乾燥させた。

収量: 3.0g

【0028】実施例3

3-アセチルオキシイミノ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
50

ビリジン8m1中の17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gに無水酢酸8m1およびジメチルアミノビリジン100mgを添加した。完全な反応は、40°Cで1時間後に達成された。生成物は、氷水中での沈殿およびメタノールからの結晶化によって分離された。

【0029】実施例4

17 α -シアノメチル-3-バレロイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート1.5gをビリジン6m1および無水吉草酸6m1中でジメチルアミノビリジン75mgを添加しながら45°Cで1時間で完全に変換した。引続き、氷水中に入れ、塩化メチレンで抽出し、この溶液を酸がなくなるまで洗浄し、かつ蒸発濃縮して固体生成物にした。

【0030】実施例5

17 α -シアノメチル-3-フェニルカルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
トルエン40m1およびトリエチルアミン2m1中の17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート1.5gに攪拌しながら室温でフェニルイソシアネート0.6m1を添加した。反応の完結後、この混合物にメタノール5m1を添加し、次いで水50m1を添加し、トルエンで抽出し、溶液を水で洗浄し、蒸発濃縮し、残留物を塩化メチレン/メタノールから結晶させた。

収量: 1.6g

融点: 170~188°C

【0031】実施例6

17 α -シアノメチル-3-メトキシカルボニルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gをビリジン10m1に溶解し、この溶液を-5°Cに冷却し、次いで攪拌しながらトルエン20m1中のメチルクロロホルミエート0.82m1の溶液を添加した。室温で1時間の反応後、反応は完結した。この反応混合物にメタノール5m1を添加し、次いで水50m1を添加し、トルエンで抽出し、抽出液を水で洗浄し、蒸発濃縮し、得られた残留物をメタノールから再結晶させた。

収量: 1.42g

融点: 126~132°C

【0032】実施例7

3-ベンゾイルオキシ-17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gをビ

リジン10m1に溶解し、かつ室温で攪拌しながら塩化ベンゾイル1.2m1を添加し、この場合35°Cまでの温度上昇が生じた。15分の反応時間後、反応は完結した。この反応混合物を氷水中に攪拌混入し、塩化メチレンで抽出し、沈殿生成物を吸引沪過し、水で洗浄し、次いで塩化メチレン/メタノールから再結晶させた。

収量: 2.24g

融点: 190~215°C

【0033】実施例8

- 10 17 α -シアノメチル-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチル-3-ヒドロキシイミノエストラ-4, 9-ジエン-17 β -イルーアセテート2gをビリジン10m1に溶解し、この溶液を-6°Cに冷却し、かつ攪拌しながらトルエン20m1中のN, N-ジメチルカルバモイルクロリド0.75m1の溶液を添加した。50°Cで5時間の反応時間後、反応は完結した。この反応混合物をメタノール5m1および水25m1の添加によって分解し、トルエン溶液を分離し、蒸発濃縮し、塩化メチレン中に入れ、水で洗浄し、蒸発濃縮し、残留物をメタノールから結晶させた。

収量: 1.35g

融点: 97~110°C

【0034】実施例9

- 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イルーアセテート
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -オール10g、無水酢酸50m1およびジメチルアミノビリジン500mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら80°Cまで加熱した。反応の完結(DC制御)後、この反応混合物を冷却し、かつ攪拌しながら氷水中で沈殿させた。沈殿生成物を吸引沪過し、十分に水で洗浄し、乾燥し、次いで塩化メチレン中に溶解し、この溶液にメタノールを添加し、かつ真空下に結晶化が開始されるまで蒸発濃縮した。結晶物を吸引沪過し、冷たいメタノールで洗浄し、かつ乾燥させた。

【0035】実施例10

- 17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -イルーアロビオネット
17 α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン-17 β -オール10g、ビリジン50m1、無水アロビオネット50m1およびジメチルアミノビリジン500mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら80°Cまで加熱した。反応の完結(DC制御)後、この反応混合物を冷却し、かつ攪拌しながら氷水中で沈殿させた。沈殿生成物を吸引沪過し、十分に水で洗浄し、乾燥し、次いで塩化メチレン中に溶解し、この溶液にメタノールを添加し、かつ真空下に結晶化が開始されるまで蒸発濃縮した。結晶物を吸引沪過し、冷たいメタノールで洗浄

し、かつ乾燥させた。

【0036】実施例11

17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン- 17β -イル-バレレート
 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン- 17β -オール5g、ビリジン20ml、無水吉草酸20mlおよび4-(ジメチルアミノ)-ビリジン250mgを攪拌しながら96℃まで加熱し、この温度で5時間維持し、次いで冷却し、かつ攪拌しながら1リットルの氷水中で沈殿させた。固体生成物を吸引沪過し、洗浄し、かつ乾燥させた。

収量／粗製生成物：6.3g

メタノールからの再結晶により、結晶生成物4.8gが生じ、 CH_2Cl_2 溶液をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、かつメタノールからの結晶化により純粹な生成物を生じた。

収量：2.0g

融点：152～155℃

【0037】実施例12

17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-

10

20

オン- 17β -イル-(N-フェニル)-カルバメート 17α -シアノメチルエストラ-4, 9-ジエン-3-オン- 17β -オール4.66g、トルエン80mlおよびビリジン20mlを装入し、かつ攪拌しながらフェニルイソシアネート2mlを添加した。この混合物を80℃にまで加熱し、次いで再びフェニルイソシアネート2mlを添加し、かつさらに6時間この条件下で維持した。反応が行なわれた後、冷却し、メタノールを添加し、かつ次いで水中に入れた。生成物をトルエンで抽出し、抽出物を水で洗浄し、乾燥し、かつ真空回転蒸発器で蒸発濃縮した。残留物をメタノールで結晶化した。更に、メタノールからの再結晶により、純粹な生成物が生じた。

【0038】

【発明の効果】本発明による新規化合物は、常用のゲスターーゲンと比較して望ましくない副作用をもたないゲスターーゲン作用プロフィールを有しており、また、常用の 17α -エチニル-ヒドロキシステロイドと比較した場合にも高められた投与量で望ましくない副作用を殆ど惹起せず、かつ顯著な相容性を有している。

フロントページの続き

(72)発明者 ジークフリト シュバルツ
 ドイツ国 07743 イエナ オットゲルト
 -ミュールマン-シュトラーセ 17
 (72)発明者 ベルント ウンドイチュ
 ドイツ国 07745 イエナ シュロディン
 ガーシュトラーセ 81
 (72)発明者 ハリー ヘンケル
 ドイツ国 99510 アポルダ アールンベ
 ク 1

(72)発明者 ロナルド ゲビール
 ドイツ国 07743 イエナ カンバーガー¹
 シュトラーセ 18
 (72)発明者 ギュンター カウフマン
 ドイツ国 07743 イエナ シルバッハシ
 ュトラーセ 41
 (72)発明者 ドリス ヒュブラー
 ドイツ国 07407 シュミーデン エンエル.
 12
 (72)発明者 ミヒヤエル オエテル
 ドイツ国 07743 イエナ ベートーベン
 シュトラーセ 30